

老年性痴呆患者选择性注意的研究进展

张艳敏 韩布新 (中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101)

【关键词】 选择性注意; 轻度认知功能损伤; 老年性痴呆

【中图分类号】 R592 B842.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9202(2004)05-0467-03

老年性痴呆(Azheimer'病,AD)是继心脑血管疾病后致残、致死的三大老年疾病之一,严重影响老年人的生活质量,给家庭和社会带来沉重的负担。美国每年用于护理痴呆老人的花费超过180亿美元^[1]。我国目前有500万AD患者,约占世界总病例数的1/4。55岁以上人群发病率接近3%,65岁以上人群发病率超过5%。

选择性注意是指个体在同时呈现的两种以上刺激中选择一种而忽略其他的心理过程,对人类的生存具有重要意义。人们每天要面对大量的事物,但中枢系统的处理容量是有限的,故凭借选择性注意机制可以滤除不相关的信息。因此,研究选择性注意具有理论和现实双重意义。本文将从神经心理学、神经解剖学、分子生物学三个方面综述近10年来关于AD患者选择性注意的研究,并加以分析。

1 神经心理学

对AD选择性注意损害的神经心理学研究较多,但各研究的实验范式 and/或任务各不相同,其次有些混淆因素(如增龄性认知衰退)可能掩盖了病理性注意损伤。研究主要涉及三个方面:抑制(inhibition)、视觉空间选择性注意(visuospatial selective attention)、决策(effective decisionmaking requires selective attention)。

1.1 抑制 研究抑制的主要实验范式是Stroop效应和负启动。

1.1.1 Stroop效应 Stroop效应反映颜色词命名的自动过程和颜色辨认的主动过程之间的竞争抑制。此类研究结果基本一致。Spieler等^[2]比较轻微、轻度AD患者与老年对照和年轻对照组。发现老年对照组的Stroop任务反应速度显著慢于年轻对照组,主要表现为颜色辨认时间增加;而AD患者的颜色和单词辨认时间均增加。这说明抑制过程在正常老年人和AD患者中均有损伤,但AD患者的损伤更为严重。Bondi等^[3]分别测量AD患者和可疑AD患者,发现与正常对照相比AD患者的Stroop任务反应速度显著变慢,同时痴呆严重程度与成绩显著相关。Perry等^[4]发现轻度、轻微AD患者和正常对照组的Stroop测验反应时渐次缩短。抑制过程的下降在正常老年人和患者之间呈渐变的趋势。

1.1.2 负启动 在目标选择期间,分心物也同时受到加工。这

种加工表现为分心物的内部表征受到抑制,亦即当学习阶段的分心物作为随后的探测目标时,被试对其反应时延长。这种现象称为负启动效应,也称为分心物抑制效应。此类研究结果不尽一致。Kramer等^[5]发现AD患者和正常老年人之间有显著差异,但Langley等^[6]则认为两者的抑制功能都有损伤,无显著差异。

1.1.3 其他实验范式 AD患者抑制功能受损亦影响其执行功能。Perry等^[4]要求轻度、轻微AD患者在高音和低音并存的情况下忽略高音只数低音的次数,结果表明正常对照组与轻微AD患者的听觉选择性注意受损状况相同,但比轻度AD患者轻。

尽管多数实验结果显示AD患者的选择性注意抑制过程受到不同程度的损伤,但被试入选标准或实验任务难度有一定差异。因此,需要分开不同的被试群体(包括比如轻度认知障碍及轻微、轻度、中度及重度AD)、不同的实验范式和实验任务进行更细致的测量。在相同的被试群体中用不同的实验任务测得的结果,不同的被试群体中用相同的实验任务测得的实验结果应该更具可比性。

1.2 视觉空间选择性注意 视觉空间选择性注意有很多种实验范式,这里介绍主要的两种。空间注意有3个步骤:脱离(disengaging)、转移(shifting)、再集中(engagement)。脱离是指注意从某一空间位置撤退,由顶叶后侧控制;转移是指转移注意力到一个新位置的目标上,由上丘脑控制;再集中则指注意一个新的目标,由丘脑控制^[7]。

1.2.1 空间线索任务(spatial cueing tasks) 用空间线索任务评估上述三个成分。具体内容如下:在目标刺激之前,在注视点呈现加号或箭头作为线索,线索的有效性作为自变量。加号出现后,目标刺激等概率地出现在注视点的左右两侧,是中性条件;箭头呈现后,如果80%的目标刺激出现在箭头所指一方,则是有效条件;如果有20%出现在箭头所指一方,则是无效条件。无效线索的注意脱离反应时称为反应时损失(探测无效线索目标反应时减去中性线索的反应时)。Parasuraman等^[7]用此目标区分范式考察了AD患者的注意脱离。实验表明AD患者在有效线索下转移视觉空间注意到预期位置的能力与对照组同样有效,然而在无效线索下的反应时损失却比对照组高。而Faust等^[8]用目标探测任务进行的实验显示AD患者的注意脱离并无上述损伤。这说明AD患者注意脱离的损伤依赖于注意再集中的特点和程度。

1.2.2 视觉搜索任务(visual search test,VST) 视觉搜索任务是指在一些特征类似的分心物中搜索目标任务,搜索时间随

基金项目:中国科学院生物科学与技术特别支持项目(STZ-01-13)

通讯作者:韩布新,中国科学院心理研究所

作者简介:张艳敏(1977-),女,硕士,主要从事认知老龄化的研究。

分心物增加而增加。Foster 等^[9]证实 AD 患者的搜索反应时比正常对照组显著增加。Parasuraman 等^[10]用线索性搜索任务检验辨认空间注意目标时的动态范围,发现该范围受到限制可能代表 AD 早期受损的认知成分之一。Perry 等^[4]发现轻微 AD 患者的视觉搜索成绩与正常对照组相等,但比轻度 AD 高。

视觉空间注意能力是否受损与实验检测的功能成分及痴呆程度有关系。今后的研究应该细化视觉空间注意的三个成分,加强认知功能损害程度不同患者的检测,以便更精确地发现视觉空间注意的损伤究竟在不同病程患者身上的对应损害程度。

1.3 决策 决策研究的指标是反应时。尽管过去有人发现 AD 患者的选择反应时和线索选择反应时与正常对照组没有显著差异,Levinoff 等^[11]分别测量 MCI 和 AD 患者的简单、选择和线索选择反应时,结果简单反应时正常对照组和 MCI 组相等,但比 AD 组小;NC(正常对照)、MCI(轻度认知障碍)和 AD 三者的选择反应时和线索反应时依次增加。选择性注意的决策反应时可能是诊断老年人早期认知损伤的一个敏感指标,也是区分正常老化与 AD 的一个重要突破口。

1.4 混合探测实验 混合探测实验包括抑制与空间选择性注意的混合(返回抑制实验(inhibition of return, DR))抑制和决策的混合(划消测验(cancellation test, CT))两类。

1.4.1 返回抑制 是指对原先注意过物体或位置的反应滞后现象。采用突然变亮或变暗的方法,对空间某一位置进行线索化,会使对紧接着出现在此位置上的靶刺激反应加快,即产生了易化作用;但如果靶刺激延缓约 300 ms 后出现,则表现出抑制作用——对线索位置上靶刺激的反应慢于非线索位置。Faust^[8]发现 AD 患者和正常对照组都有相对完整的 DR,但 AD 患者的抑制效应比正常对照组差,说明抑制过程有损害,但视觉空间注意相对正常。呈现刺激和线索之间的时间增加使 AD 患者不能在目标出现时使注意回到固定的位点。Langley 等^[12]通过操纵 DR 任务的难度水平所得到的实验结果与 Faust 等的很相似。这些结果表明 DR 探测到的 AD 患者认知损害处于抑制水平,而不是视觉空间水平。

1.4.2 划消测验 过去采用数字划消测验或图形划消测验表明 AD 患者的错误率与正常对照无显著区别,但最近 Gainotti 等^[13]用图形划消测验, Schaefer 等^[14]用多水平难度的划消测验发现 AD 患者的错误率显著高于正常对照组。原因是过去所用测验任务的目标与分心任务差异较大,所以实验操作相对简单;划消测验的测验材料种类较多,实验难度水平不一。Solfrizzi 等^[15]也证实符号划消测验在区别 AD 和正常老年对照时是个敏感指标。

1.5 小结 MCI 是介于正常老化(normal control, NC)和 AD 之间的一种认知状态。MCI 患者转化为 AD 的几率是正常老人的 5~10 倍,6 年内有 80% 的 MCI 患者将发展为痴呆。如果了解早期认知衰退预示痴呆的准确性,那么就有可能在确定 MCI 后尽早给予干预。因此,诊断 MCI 成为早期干预、延缓 AD 发展进程的重点。Levinoff 等^[16]的研究表明选择性注意任务(抑制、视觉空间选择性注意、决策)具有可分离性,其中抑制任务可以显著区分 AD 组和 NC 组,说明“抑制”功能是 AD 患者中

受损最早、最严重的一个方面。因此对 MCI 患者的抑制特点进行研究,有望找到 AD 早期诊断的敏感指标。

2 脑神经结构与神经化学变化

为了将选择性注意的特点与 AD 的病理特点联系起来,理解其脑内解剖学定位非常重要。Posner 提出的前注意网络包括扣带前回(ACC)、基底神经节等结构。Bench^[17]用 Stroop 任务进行的正电子断层发射扫描术(PET)研究发现 ACC 持续激活,表明 ACC 负责反应选择、反应抑制和选择性注意的执行控制^[18],以及监督与抑制相关联的反应冲突^[19]。Lou 等^[20]用功能性磁共振成像(MRI)和事件相关诱发电位(ERP)技术研究“顿悟”的大脑机制时发现扣带前回的作用在于调节那些预料之外的、突发性的认知冲突。这些结果都说明选择性注意抑制机制的确与 ACC 相关。Levinoff 等^[16]发现 AD 患者的脑脊液灰质率在两半球都显著大于正常对照组,表明患者脑萎缩程度显著增大;脑脊液灰质率与 Stroop 任务显著相关;AD 患者的 ACC 解剖结构异常与抑制任务得分有关。相应大脑结构的萎缩可以部分解释 AD 患者与正常对照组之间的认知能力差异。

3 神经化学改变

对 AD 患者和各种 AD 转基因动物的研究表明:早期的大脑病理学特征(包括胆碱功能障碍/变性、淀粉样斑块沉积、某种程度的突触功能障碍或细胞丢失以及微血管低灌注/淀粉样血管病)在临床前期已经很明显,所以在各临床分期中均可发现脑结构、细胞活性、神经递质功能下降。研究还表明:胆碱系统功能紊乱(特别是分布在基底前脑隔膜处的神经网络变性)、大脑皮质和海马处的乙酰胆碱、乙酰胆碱酶抑制剂、烟碱受体、肉毒碱受体的减少是 AD 患者早期的独有特征。AD 患者其他神经递质如谷氨酸、血清素、多巴胺也会有功能紊乱,但比起乙酰胆碱系统要晚一些。在发病早期新皮层活组织检查也表明 AD 的严重程度与突触损失和胆碱合成的减损有强相关,但是其他神经递质却没有改变^[21,22]。这说明胆碱类型神经递质的功能紊乱具有选择性。

胆碱能系统是脑内起调节作用最重要的神经递质系统之一。它广泛分布于各种各样的神经核之中。其中基底前脑在大脑皮层和丘脑内既有广泛分散的神经投射,又有会聚的神经投射。从基底前脑到大脑皮层和丘脑的胆碱能神经投射对于选择性注意的控制非常重要^[23]。胆碱递质系统相关药物可以改善 AD 患者的选择性注意功能。这正是目前对 AD 患者胆碱类递质药物疗效评估的重要行为指标。

毒扁豆碱是烟碱类乙酰胆碱酶抑制剂,可以直接刺激烟碱类乙酰胆碱受体,还可以使乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、血液中的复合胺及谷氨酸盐等神经递质的释放减少,从而影响认知功能,改善 AD 和 NC 的选择性注意损害,但对 AD 患者的改善程度更明显一些^[24]。过去已有研究发现急性烟碱注射可以提高 AD 患者的注意测验成绩。近期的实验研究表明:为期 4 w 的慢性皮肤外用烟碱药物可以提高 AD 患者的持续注意测验(continuous performance test, CPT)得分,但却不能提高患者其他注意(如 Stroop)测验和记忆测验的得分^[25]。这可能与测验

的样本数少及没有设立对照组有一定关系,也可能是由于烟碱类药物对大脑结构的选择性作用所致。目前对最常用的乙酰胆碱酶抑制剂(安理申和艾斯能)治疗AD的疗效评价还是运用综合认知功能评价测验方法(如简易精神状态检查表MMSE、AD评估量表认知分量表ADAS-Cog、临床医师的面询印象CIBC-Plus)和一些记忆及日常生活能力测验(如ADL、Blessed-Roth痴呆量表),尚无单独评估注意的测验。

从神经解剖和神经化学方面阐述AD和NC之间的差异,以便更有针对性地对AD进行诊断和施治,而今后研究的重点应为MCI患者。对选择性注意敏感的神经心理学测验有三方面作用:一来可以作为AD和MCI患者早期诊断的一个辅助指标;二来可用于胆碱类药物治疗AD的疗效评价;第三也可以找到哪种胆碱能药物对治疗注意症状的功能紊乱最有效,同时与治疗记忆最敏感的药物联合运用,还可以更有效地预防和改善AD患者的认知功能。

综上所述,选择性注意中“抑制”功能在AD患者受损最早、最严重,据此开发对注意相关神经心理学测验任务可直接用于AD早期诊断和药物的疗效评价;ACC是选择性注意的重要解剖结构,胆碱系统的功能与选择性注意密切相关。今后的研究应结合脑功能成像研究,推出AD患者选择性注意功能损害的神经结构定位和病理特点,特别是针对MCI患者展开研究,为AD的早期诊断、治疗及预防措施提供依据。

4 参考文献

- Kenneth ML, Mohammed UK, Regula HA, *et al.* National estimates of the quantity and cost of informal caregiving for the elderly with dementia [J]. *Gen Intern Med*, 2001; 16: 770-778.
- Spieler DH, Balota DA, Faust ME. Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type [J]. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 1996; 22: 461-79.
- Bondi MW, Serody AB, Chan AS, *et al.* Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease [J]. *Neuropsychology*, 2002; 16(3): 335-43.
- Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: Relationship to episodic and semantic memory impairment [J]. *Neuropsychologia*, 2000; 38(3): 252-71.
- Kramer AF, Humphrey DG, Larish JF, *et al.* Aging and inhibition: Beyond a unitary view of inhibitory processing in attention [J]. *Psychology and aging*, 1994; 9: 491-512.
- Langley LK, Oveimier JB, Knopman DS, *et al.* Inhibition and habituation: Preserved mechanisms of attentional selection in aging and Alzheimer disease [J]. *Neuropsychology*, 1998; 12(3): 353-366.
- Parasuraman R, Greenwood PM, Haxby JV, *et al.* Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type [J]. *Brain*, 1992; 115: 711-33.
- Faust ME, Balota DA. Inhibition of return and visuospatial attention in healthy older adults and individuals with dementia of the Alzheimer type [J]. *Neuropsychology*, 1997; 11: 13-29.
- Foster JK, Behrmann M, Stuss DT. Visual attention deficits in Alzheimer's disease: Simple versus combined feature research [J]. *Neuropsychology*, 1999; 13(2): 223-245.
- Parasuraman R, Greenwood PM, Alexander GE. Alzheimer disease constricts the dynamic range of spatial attention in visual search [J]. *Neuropsychologia*, 2000; 38(8): 1126-35.
- Levinoff EJ, Saumier D, Chertkow H. Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [R]. Montreal, Quebec, Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, 2002.
- Langley LK, Fuentes LJ, Hochhalter AK, *et al.* Inhibition of return in aging and Alzheimer's disease: performance as a function of task demands and stimulus timing [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2001; 23: 431-446.
- Gainotti G, Marra G, Villa G. A double dissociation between accuracy and time of execution on attentional tasks in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia [J]. *Brain*, 2001; 124(4): 731-738.
- Schaefer LA. Visual selective attention in Alzheimer's disease: Effects of physical similarity, density, and target-to-distractor ratio in a cancellation task [R]. Doctoral Dissertation, the Graduate center, the City University of New York, February 2002.
- Solfrizzi V, Panza F, Torres F, *et al.* Selective attention skills in differentiating between Alzheimer's disease and normal aging [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2002; 15(2): 99-109.
- Levinoff EJ. Investigating the nature of selective attention impairment in patients with Alzheimer's disease: Relating structure and function [R]. Master Dissertation, Montreal, Quebec, Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, 2002.
- Bench CJ, Frith CD, Garasby PM, *et al.* Investigations of the functional anatomy of attention using the stroop test [J]. *Neuropsychologia*, 1993; 82: 907-259.
- Posner MD, Girolamo GJ. Executive attention: Conflict, target detection and cognitive control [A]. Parasuraman. (Ed): *The attentive brain* [C]. Cambridge: The MIT Press, 1998: 401-423.
- Cater CS, MacDonald AM, Botwinick M, *et al.* Parsing executive processes: Strategic evaluative functions of the anterior cingulate cortex [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2000; 97: 1944-1948.
- Lou J, Niki K. Function of hippocampus in "insight" of problem solving [J]. *Hippocampus*, 2003; 13: 316-323.
- Kanfer JN, Sorrentino G, Sitar DS. Amyloid beta peptide membrane perturbation is the basis for its biological effects [J]. *Neurochem Res*, 1999; 24: 1621-1630.
- Davis KL, Mohs RC, Marin D, *et al.* Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer's disease [J]. *JAMA*, 1999; 281: 1401-1406.
- Perry E, Walker M, Grace J, *et al.* Aetylcholine in mind: A neurotransmitter correlate of consciousness [J]. *Trends Neurosci*, 1999; 22: 273-280.
- Blin J, Ivanoiu A, De Volder A. Physostigmine results in an increased decrement in brain glucose consumption in Alzheimer's disease [J]. *Psychopharmacology*, 1998; 136: 256-263.
- White HK, Levin ED. Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease [J]. *Psychopharmacology*, 1999; 143: 158-165.

(2003-09-15 收稿 2003-10-08 修回)

(编辑 曲莉)